

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-88123

⑨ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和63年(1988)4月19日  
 A 61 K 31/20 ACK 7330-4C  
 7/16 6971-4C  
 // C 07 C 53/126  
 57/03  
 (A 61 K 31/20  
 31:045) 7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 新規蝕蝕用剤

⑮ 特 願 昭61-235359

⑯ 出 願 昭61(1986)10月2日

特許法第30条第1項適用 昭和61年3月10日 社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第106年会講演要旨集」に発表

⑰ 発 明 者 難 波 恒 雄 富山県富山市五福末広町2556番地の4 富山県職員住宅1の104  
 ⑱ 発 明 者 服 部 征 雄 富山県射水郡小杉町南太閤山2番地の1 富山医科薬科大学職員宿舍4の401  
 ⑲ 発 明 者 津 田 喜 典 石川県金沢市平和町2丁目28番60号  
 ⑳ 発 明 者 宮 地 久 美 富山県富山市五福九区433-48 コーポ水島18号  
 ㉑ 出 願 人 鶴居薬品工業株式会社 富山県東砺波郡福野町野尻457番地の1

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規蝕蝕用剤

## 2. 特許請求の範囲

飽和脂肪酸(直鎖および分岐脂肪酸を含む)、不飽和脂肪酸および不飽和アルコールの1種または2種以上を有効成分とする蝕蝕用剤。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は蝕蝕用剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、トリデカン酸、テトラデカン酸、ペンタデカン酸などの飽和脂肪酸、あるいは12-メチルペンタデカン酸、13-メチルテトラデカン酸、14-メチルペンタデカン酸、10-メチルドデカン酸、11-メチルトリデカン酸、12-メチルテトラデカン酸、13-メチルペンタデカン酸、14-メチルヘキサデカン酸などの分岐脂肪酸、あるいは9-シス-テトラデセン酸、10-シス-ペンタデセン酸、9-シス-ヘキサデセン酸、10-シス-ヘプタデセン酸、6-シス-オクタデセン酸、9-シス-オクタデセン酸、11-シス-オクタデセン酸、9-シス、12-シス-オクタデカジエン酸、6-シス、9-シス、

12-シス-オクタデカトリエン酸、9-シス、12-シス、15-シス-オクタデカトリエン酸、9-トランス-テトラデセン酸、9-トランス-ヘキサデセン酸、9-トランス、12-トランス-オクタデカジエン酸などの不飽和脂肪酸、あるいは11-シス-ドデセノール、12-シス-トリデセノール、9-シス-テトラデセノール、10-シス-ペンタデセノール、9-シス-ヘキサデセノール、10-シス-ヘプタデセノール、9-シス、12-シス-オクタデカジエノール、6-シス、9-シス、12-シス-オクタデカトリエノール、9-シス、12-シス、15-シス-オクタデカトリエノール、9-トランス-テトラデセノール、9-トランス-ヘキサデセノールなどの不飽和アルコールの1種または2種以上を有効成分とする蝕蝕用剤に関するものである。

特開昭63-88123(2)

齲蝕とは一般に虫歯と呼ばれているものであり、歯が局所性かつ進行性に破壊される疾患でその罹患率は極めて高く、現代における公衆衛生上の重要な問題となっている。

最近の研究結果によれば、齲蝕の原因は、口腔内連鎖球菌、就中、ストレプトコッカス ミュータンス (*Streptococcus mutans*) が、食物中の蔗糖を基質としてグルコシルトランスフェラーゼの作用により、不溶性かつ粘着性のグルカン (D-グルコース から成る多糖類) を合成し、歯の平滑面に付着し、そこで増殖し細菌の巣である歯垢を形成することにあるとされている。この歯垢中の細菌は酵素により酸を産生し、歯の組織の脱灰が進行し齲蝕となると考えられている。

齲蝕の本質と生因がこのように感染症であるため、その予防及び進行防止のためにはその原因となる口腔内連鎖球菌の殺滅が必要とされる。

従来、齲蝕防止のため、口腔内細菌を駆逐殺滅しようとする研究が多く行なわれており、例えば、ペニシリン等の抗生物質、クロルヘキシジン等の

殺菌剤を用いた研究成果がある。

しかし、抗生物質の使用は、口腔内、腸内細菌叢を著しく攪乱し、また繰り返し口腔内に投与することが必要なため、種々の耐性菌を出現させる結果となり抗生物質本来の利用時の妨げになる。

クロルヘキシジンは、含嗽剤として一部市販されているが、長期使用時、口腔内細菌の増殖と歯垢類の増長や歯面の着色、炎症などの副作用があることが知られている。そこで、安全性が高く、齲蝕原性菌を駆逐する薬剤の発見が望まれていた。

本発明者は、さきに特開昭57-85319号公報「齲蝕用剤」等により、和漢薬による齲蝕の予防及び進行防止剤の発明を開示したが、以後更に鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成した。

従来、一部の脂肪酸がグラム陽性菌に対して増殖抑制作用が報告されているが、齲蝕病原菌に対しては試みられていなかった。本発明者等は、飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、不飽和アルコールの一連の化合物を用いてストレプトコッカス ミュータンス菌の最小阻止濃度を研究

し、これらの化合物が齲蝕用剤として充分利用できることを発見した。

本発明に係わる齲蝕用剤は、煤油類、糊歯粉、水歯粉等の歯磨剤、トローチ、含嗽剤、塗布剤、チューインガム等として使用するもので、有効成分として上記飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、不飽和アルコールを1種または2種以上を配合してなる。

以下、試験例、配合例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

#### 試験例

検体：飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、

不飽和アルコールは、フナコシ薬品株式会社

(〒101 東京都千代田区神田駿河台2-3) より購入した。純度は全て99%以上のものを用いた。

齲蝕病原菌：大阪大学歯学部小谷尚三教授から提供された *Streptococcus mutans* NT 5091 を用いた。

最小増殖阻止濃度 (MIC) の決定：2倍希釈系列で検体を含むBHI液体培地を調製し、これ

に前培養した *S. mutans* 菌を約  $1.0 \times 10^4$  個/ml になるように加え37℃で48時間培養した。培養後、肉眼的に菌の生育の有無を判定し、MICを決定した。

#### 結果の判定

飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、不飽和アルコールの *S. mutans* 菌に対する最小阻止濃度 (MIC) を調べた結果、それぞれの脂肪酸のMICは鎖長の長さに非常に強く左右されることが判明した。

i) 飽和脂肪酸では、 $C_{12}$ ～ $C_{18}$  (トリデカン酸、テトラデカン酸、ペンタデカン酸) に強い抗菌作用があり、これより炭素数が増減すると作用は著しく減少した。

ii) 分岐脂肪酸では、イソ系列では13-メチルテトラデカン酸、14-メチルペンタデカン酸に、アンテイソ系列では12-メチルテトラデカン酸、13-メチルペンタデカン酸、14-メチルヘキサデカン酸に強い抗菌作用が認められ、これより炭素数が増減すると作用は著しく減少した。

iii) 不飽和脂肪酸では、モノエン酸の10-シ

特開昭63-88123(3)

スーヘプタデセン酸、6-シス-オクタデセン酸、11-シス-オクタデセン酸に強い抗菌作用が認められた。C<sub>12</sub>-シス-ジエン酸、C<sub>12</sub>-シス-トリエン酸も顕著な抗菌作用が認められた。

iv) 不飽和アルコールでは、C<sub>12</sub>、~C<sub>18</sub>に強い抗菌作用が認められ10-シス-ペンタデセノールが、最も強い抗菌作用を示した。またC<sub>12</sub>-シス-ジエノール、C<sub>12</sub>-シス-トリエノールも強い抗菌作用を示した。

脂肪酸、脂肪アルコールは、一般に遊離型あるいはグリセライド、ワックス等として広く自然界に分布しており、多くの食品に含まれ摂取されている。従ってこれらは、最も安全性物質であり、その賦性用剤としての利用は期待がもてる。

人工甘味料	0.1
検体	3.0
水	残り
	100

## 配合例3 含嗽用錠剤

通常の方法により、以下に示す処方により含嗽用錠剤を得る。なお、数値は重量部を示す。

第ニリン酸ナトリウム	15
炭酸水素ナトリウム	55
ポリエチレングリコール	3.0
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.5
香料	4.0
クロルヘキシジン	0.05
クエン酸	15
エタノール	6.0
検体	1.0
	100

## 配合例4 うがい剤

次の処方に従ってうがい剤を調製する。

グリセリン	8.5
色調剤 (青色3号) 0.4%	0.01
はっか油	0.15

## 表 1

## 配合例1 検体

通常の方法により、以下に示す処方により検体を得る。なお、数値は重量部を示す。

第ニリン酸カルシウム 2水和物	45
カルボキシメチルセルロース	1.0
グリセリン	20
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
香料	1.0
人工甘味料	0.1
フッ化ナトリウム	0.1
検体	0.2
水	残り
	100

## 配合例2 トローチ

通常の方法により、以下に示す処方によってトローチを得る。なお、数値は重量部を示す。

アラビアガム	6.0
フラクトース	20
グルコース	20
マルトース	30
香料	0.1

エタノール	10
検体	3
水	77.84
	100

## 配合例5 チュアブル錠

下記処方に従ってチュアブル錠を調製する。

マンニトール	89
マクロゴール6000	3.5
メチルセルロース	0.7
軽質無水ケイ酸	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	0.3
検体	5
	100

## 配合例6 チューインガム

下記処方に従ってチューインガムを調製する。

ガムベース	65.5
マンニトール	28.5
グリセリン	0.5
香料	1.0
検体	5.0
	100

特開昭63-88123(4)

## 配合例7 口腔用ペースト

下記処方に従って口腔用ペーストを製する。

マクロゴール4000	48
マクロゴール 400	48
カルボポール 934 (商品名)	0.5
香料	0.5
検体	5
	100

## 配合例8 口腔用ペースト

下記に従って口腔用ペーストを製する。

白色ワセリン	87
流動パラフィン	7.5
香料	0.5
検体	5
	100

表1 製剤防腐剤のストレプトコッカス ミュータンスに対する抗菌作用

炭素数 : 二重結合数	製剤防腐剤	MIC (μg/ml)
C <sub>8:0</sub>	オクタン酸	>200
C <sub>9:0</sub>	ノナン酸	>100
C <sub>10:0</sub>	デカン酸	>100
C <sub>12:0</sub>	ドデカン酸	100
C <sub>13:0</sub>	トリデカン酸	12.5
C <sub>14:0</sub>	テトラデカン酸	2.5
C <sub>15:0</sub>	ペンタデカン酸	2.5
C <sub>16:0</sub>	ヘキサデカン酸	>100

表2 分枝鎖脂肪酸のストレプトコッカス ミュータンスに対する抗菌作用

イソ脂肪酸	MIC (μg/ml)	アンタイン脂肪酸	MIC (μg/ml)
10-メチルウンデカン酸	100	9-メチルウンデカン酸	100
11-メチルドデカン酸	100	10-メチルドデカン酸	25
12-メチルトリデカン酸	12.5	11-メチルトリデカン酸	12.5
13-メチルテトラデカン酸	3.13	12-メチルテトラデカン酸	3.13
14-メチルペンタデカン酸	0.25	13-メチルペンタデカン酸	1.56
15-メチルヘキサデカン酸	50	14-メチルヘキサデカン酸	3.13
16-メチルヘプタデカン酸	200	15-メチルヘプタデカン酸	200
17-メチルオクタデカン酸	200	16-メチルオクタデカン酸	200
18-メチルノナデカン酸	200		

表3 分枝鎖脂肪酸のストレプトコッカス ミュータンスに対する抗菌作用

炭素数 : 二重結合数	脂肪酸	MIC (μg/ml)	脂肪酸	MIC (μg/ml)
C <sub>12:1</sub>	11-シス-ドデセン酸	100	トランス	
C <sub>13:1</sub>	12-シス-トリデセン酸	100		
C <sub>14:1</sub>	13-シス-テトラデセン酸	15.6	13-トランス-テトラデセン酸	15.6
C <sub>15:1</sub>	14-シス-ペンタデセン酸	12.5		
C <sub>16:1</sub>	15-シス-ヘキサデセン酸	6.25	15-トランス-ヘキサデセン酸	6.25
C <sub>17:1</sub>	16-シス-ヘプタデセン酸	3.13		
C <sub>18:1</sub>	17-シス-オクタデセン酸	3.13	17-トランス-オクタデセン酸	100
C <sub>19:1</sub>	18-シス-ノナデセン酸	12.5	18-トランス-ノナデセン酸	100
C <sub>20:1</sub>	19-シス-デカデセン酸	3.13	19-トランス-デカデセン酸	100
C <sub>21:1</sub>	20-シス-ウンデカデセン酸	3.13	20-トランス-ウンデカデセン酸	15.6
C <sub>22:1</sub>	21-シス-ドodeカデセン酸	6.25		
C <sub>23:1</sub>	22-シス-トリコサデセン酸	6.25		
C <sub>24:1</sub>	23-シス-テトラコサデセン酸	6.25		
C <sub>25:1</sub>	24-シス-ペンタコサデセン酸	100		

# BEST AVAILABLE COPY

特開昭63-88123(5)

図4 各種アルコールのアトモトコクシス・オキシスに付する反応

反応物 : ニオキシス	M I C (mg/ml)			
	シス		トランス	
C <sub>11:1</sub>	10-シス・ウンデセノール	50.0		
C <sub>12:1</sub>	11-シス・ドデセノール	3.13		
C <sub>13:1</sub>	12-シス・トリデセノール	3.13		
C <sub>14:1</sub>	9-シス・テトラデセノール	6.25	8-トランス・テトラデセノール	6.25
C <sub>15:1</sub>	10-シス・ペンタデセノール	0.78-1.56		
C <sub>16:1</sub>	9-シス・ヘキサデセノール	1.56	8-トランス・ヘキサデセノール	25.0
C <sub>17:1</sub>	10-シス・ヘプタデセノール	12.5		
C <sub>18:1</sub>	8-シス・オクタデセノール	100	6-トランス・オクタデセノール	100
C <sub>18:1</sub>	9-シス・オクタデセノール	100	9-トランス・オクタデセノール	100
C <sub>18:1</sub>	11-シス・オクタデセノール	100	11-トランス・オクタデセノール	100
C <sub>18:2</sub>	9-シス, 12-シス・オクタデカジエノール	12.5	8-トランス, 12-トランス・オクタデカジエノール	100
C <sub>18:3</sub>	8-シス, 10-シス, 12-シス・オクタデカトリエノール	0.78		
C <sub>18:3</sub>	8-シス, 12-シス, 13-シス・オクタデカトリエノール	1.56		